

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation:

B01J 2/04

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/15329

A1

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

17. März 2000 (2000/03/17)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/05827

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CN, JP, KR, NZ, Philippinisches
Patent, PL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE.

(22) Internationales Anmeldedatum: 4. September 1999 (1999/09/04)

(30) Prioritätsdaten:

99/060424

US, September 1998 (1998/09/08) US

Veröffentlicht

Manuskript durch Rechner bearbeitet

*Vor Veröffentlichung Änderungen der Ansprüche nach dem
Europ. Verfahrensgesetz, wobei dadurch inhaltlich Änderungen
entfallen*

(71) Anmelder: HUNKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF
AKTIEN (DE, DE), Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf
(DE)

(72) Erfinder: KROPEL, Christian, Cäcilienstrasse 4, D-40897
Düsseldorf (DE); DOHMEINE, Hans, Bendstrasse 29,
D-41352 Kierschenbroich (DE); FORSTER, Thomas, Adal-
bert-Stifter-Strasse 18, D-40669 Erkrath (DE); SCH-
ABER, Karlheinz, Alte Ziegelei 22, D-76346 Malsch
(DE); TURK, Michael, Germerstrasse 18, D-76385 Kar-
lsruhe (DE); CHHAR, Stephan, Honenzzellenstrasse 4,
D-76135 Karlsruhe (DE); CHRISTOPHEMKE, Peter,
Rudolf-Breitscheid-Strasse 61, D-40895 Düsseldorf (DE)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING NANOPARTICLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NANOPARTIKELN

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing nanoparticles with diameters of between 10 and 300 nm, comprising the following steps: (a) dissolving organic active agents in a solvent in supercritical or near-critical conditions, (b) expanding the fluid mixture into a gas or a liquid using a nozzle, and (c) evaporating the solvent at the same time. The method is characterised in that emulsifiers and/or protective colloids are also used.

(57) Zusammenfassung

Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeln mit Durchmessern im Bereich von 10 bis 300 nm, bei dem man (a) organische Wirkstoffe unter überkritischen oder nahekritischen Bedingungen in einem Lösemittel löst, (b) die fluide Mischung über eine Düse in ein Gas oder eine Flüssigkeit entspannt, und (c) das Lösemittel dabei gleichzeitig verdampft, welches sich dadurch auszeichnet, daß man Emulgatoren und/oder Schutzkolloide mitverwendet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeln

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Nanopartikel und betrifft Teilchen mit einem Durchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm, die man durch Lösen von organischen Wirkstoffen unter überkritischen oder nanekritischen Bedingungen und anschließendem Versprühen in Gegenwart von Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden erhält.

Stand der Technik

Die Herstellung von Nanoteilchen gehört derzeit zu einem der expandierendsten Forschungsthemen im Bereich kosmetischer Wirkstoffe. Stellvertretend für die Vielzahl an Veröffentlichungen zum Thema feinverteilter organischer Wirkstoffe, der sogenannten „Nanoorganics“, sei auf die australische Patentschrift **AU-B 10708/88** (BASF) verwiesen, aus der ein Verfahren zur Herstellung von Nanoteilchen bekannt ist, bei dem man organische Stoffe, in diesem Fall Carotinoide, zusammen mit geeigneten Emulgatoren in wassermischbaren Lösungsmitteln und Speiseölen löst und in eine wässrige Schutzkolloidlösung einführt. Die Isolierung der Nanoteilchen erfolgt anschließend durch Destillation und Sprühtrocknung. Dieses Verfahren ist jedoch technisch sehr aufwendig.

Aus dem Aufsatz von S. Chihlar, M. Türk und K. Schaber in **Proceedings World Congress on Particle Technology 3, Brighton, 1998** ist das Verfahren der Herstellung von Nanoteilchen durch rasche Entspannung von überkritischen Lösungen (Rapid Expansion of Supercritical Solutions RESS) bekannt. Bei diesem Verfahren löst man beispielsweise Cholesterin in überkritischem Kohlendioxid und entspannt die Lösung in eine Vakuumkammer. Die so erhaltenen Nanoteilchen backen jedoch in kürzester Zeit wieder zusammen und sind für kosmetische Anwendungen dann nicht mehr zu gebrauchen.

Demzufolge hat die Aufgabe des erfindungsgemäßen Verfahrens darin bestanden, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von organischen Nanoteilchen („Nanoorganics“) zur Verfügung zu stellen, welches die Nachteile des Stands der Technik vermeidet und dabei

insbesondere mit möglichst geringem Aufwand, Nanoteilchen des gewünschten Korngrößenbereiches liefert, die bei Lagerung nicht agglomerieren. Außerdem sollte das Verfahren sicherstellen, daß es nicht zu einer prozeßbedingten Zersetzung der Ausgangsstoffe kommt.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeln mit Durchmessern im Bereich von 10 bis 300, vorzugsweise 50 bis 150 nm, bei dem man

- (a) organische Wirkstoffe unter überkritischen oder nahekritischen Bedingungen in einem Lösungsmittel löst,
- (b) die fluide Mischung über eine Düse in ein Gas oder eine Flüssigkeit entspannt, und
- (c) das Lösemittel dabei gleichzeitig verdampft,

welches sich dadurch auszeichnet, daß man Emulgatoren und/oder Schutzkolloide mitverwendet.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Mitverwendung von Emulgatoren bzw. Schutzkolloiden, entweder bei der Herstellung oder der Versprühung der überkritischen bzw. nahe kritischen Lösungen, zu Nanoteilchen führt, die nicht zusammenbacken. Das Verfahren erlaubt dabei sogar die Herstellung von Enzymen in Nanoform, ohne daß es zu Zersetzungserscheinungen kommt.

Organische Wirkstoffe

Als organische Wirkstoffe, die im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens in Nanopartikel überführt werden können, kommen folgende Verbindungen in Betracht:

Sterole (oder synonym Stenole) sind tierische bzw. pflanzliche Steroide zu verstehen, die nur am C-3 eine Hydroxylgruppe, sonst aber keine funktionellen Gruppen tragen. In der Regel besitzen die Sterole 27 bis 30 Kohlenstoffatome und eine Doppelbindung in 5/6, gegebenenfalls 7/8, 8/9 oder anderen Positionen. Neben diesen ungesättigten Spezies kommen als Sterole auch die durch Härtung erhältlichen gesättigten Verbindungen in Frage, die als Stanole bezeichnet werden und von der vorliegenden Erfindung mitumschlossen werden. Ein Beispiel für ein geeignetes tierisches Sterol ist Cholesterol. Typische Beispiele für geeignete Phytosterole, welche aus anwendungstechnischen Gründen bevorzugt werden, sind beispielsweise Ergosterole,

Campesterole, Stigmasterole, Brassica-sterole sowie vorzugsweise Sitosterole bzw. Sitostanole und insbesondere β -Sitosterole bzw. β -Sitostanole. Neben den genannten Phytosterolen werden vorzugsweise deren Ester eingesetzt. Die Säurekomponente der Esters kann auf Carbonsäuren der Formel (I) zurückgehen.

R^1CO-OH

(I)

in der R^1CO für einen aliphatischen, linearen oder verzweigten Acylrest mit 2 bis 22 Kohlenstoffatomen und 0 und/oder 1, 2 oder 3 Doppelbindungen steht. Typische Beispiele sind Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure, Caprylsäure, 2-Ethylhexansäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmoleinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Elaidinsäure, Petroselininsäure, Linolsäure, konjugierte Linolsäure (CLA), Linolensäure, Elaeostearinsäure, Arachinsäure, Gadoleinsäure, Behensäure und Erucasäure sowie deren technische Mischungen, die z.B. bei der Druckspaltung von natürlichen Fetten und Ölen, bei der Reduktion von Aldehyden aus der Roelen'schen Oxosynthese oder als Monomerfraktion bei der Dimerisierung von ungesättigten Fettsäuren anfallen. Bevorzugt sind technische Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Kokos-, Palm-, Palmkern- oder Talgfettsäure. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von Estern des β -Sitosterols bzw. β -Sitostanols mit Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen. Diese Ester können sowohl durch direkte Veresterung der Phytostenole mit den Fettsäuren oder aber durch Umesterung mit Fettsäureniedrigalkylestern oder Triglyciden in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, wie z.B. Natriumethylat oder speziell auch Enzymen hergestellt werden [vgl. **EP-A2 0195311** (Yoshikawai)].

Typische Beispiele für **Antioxidantien** sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate (imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester), sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure,

Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretssäure, Rosmarinsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Flavone, wie z.B. Flavon (Primel), Chrysin (Pappel), Galangin (Glagantwurzel), Apigenin (Löwenmaul, Kamille, Dahlie), Luteolin (Fingerhut, Dahlie), Kämpferol (Faulbaum, Rittersporn, Schlehen), Quercetin (Eiche, Goldlack, Stiefmütterchen), Quercetin (Eiche, Goldlack, Stiefmütterchen), Morin (Maulbeerbaum), Robinetin (Akazien), Gossynetin (Baumwolle, Hibiscus), Myricetin (Johannisbeere, Hamamelis), Fisetin (Fisetholz), Rutin (Citrusfrüchte, Stiefmütterchen, Lindenblüten, Tee, Johanniskraut, Akazien), Hesperidin (Orangenschalen), Naringin (Pampelmusen), Daidzein (Soja), Genistein (Soja, Rotklee), Prumetin (Pflaumenbaum), Biochanin (Kichererbse, Klee), Santal (Sandelholz, Rotholz), Pratensein (Klee), Bioflavonoide aus Gingko, Eibe und Zypresse.

Weiterhin können synthetische oder natürliche **Wachse** eingesetzt werden, wie z.B. Paraffinwachse, hydriertes Ricinusöl, Cetylplamitat, Ethylenoxid-Wachse, Perlglanzwachse, Carnaubawachs, Bienenwachs, Sonnenblumenwachs und Apfelwachs.

Ebenfalls als Ausgangsstoffe geeignet sind bei Raumtemperatur feste **Fettsäuren** und **Fettalkohole** mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Behensäure sowie deren technische Mischungen, bzw. Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol und Behenylalkohol sowie deren technische Mischungen. Ebenfalls geeignet sind Mischungen der genannten Fettalkohole mit Alkylpolyglucosiden, wobei Mischungen von Cetearylalkohol mit Cetearylglucosiden im Mischungsverhältnis 10 : 90 bis 90 : 10 besonders bevorzugt sind.

Als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren kommen auch **Metallseifen** in Frage, wie z.B. die Calcium-, Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinksalze von Carbonsäuren mit 10 bis 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Undecylensäure, Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Ricinolsäure.

Als **Farbstoffe** kommen dabei beispielsweise **direktziehende Farbstoffe** aus der Gruppe der Nitrophenyldiamine, Nitroaminophenole, Anthrachinone oder Indophenole in Betracht, wie z.B. die unter den internationalen Bezeichnungen bzw. Handelsnamen HC Yellow 2, HC Yellow 4, Basic Yellow 57, Disperse Orange 3, HC Red 3, HC Red BN, Basic Red 76, HC Blue 2, Disperse Blue 3, Basic Blue 99, HC Violet 1, Disperse Violet 1, Disperse Violet 4, Disperse Black 9, Basic Brown 16, Basic Brown 17, Pikraminsäure und Rodol 9 R bekannten Verbindungen sowie 4-Amino-2-nitrophenylamin-2'-carbonsäure, 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin, (N-2,3-Dihydroxypropyl-2-nitro-4-trifluormethyl-aminobenzol- und 4-N-Ethyl-1,4-bis(2-hydroxyethylamino)-2-nitrobenzol-hydrochlorid. Weiterhin können auch in der Natur vorkommende Farbstoffe wie beispielsweise Henna rot, Henna neutral, Henna schwarz, Kamillenblüte, Sandelholz, schwarzer Tee, Faulbaumrinde, Saibei, Blauholz, Krappwurzel, Catechu, Sedre und Alkannawurzel sowie Indigo, Cochenille, Shikonin, Alizarin, Juglon und Hematoxin verwendet werden. Alternativ lassen sich **Oxidationsfarbstoffe** einsetzen, die aus Entwickler- und Kupplerkomponente bestehen. Als Entwicklerkomponenten werden beispielsweise primäre aromatische Amine mit einer weiteren, in para- oder ortho-Position befindlichen freien oder substituierten Hydroxy- oder Aminogruppe, Diaminopyridinderivate, heterocyclische Hydrazone, 4-Aminopyrazolon-derivate sowie 2,4,5,6-Tetraaminopyrimidin und dessen Derivate eingesetzt. Spezielle Vertreter sind u.a. p-Toluyldiamin, p-Aminophenol, N,N-Bis-(2-hydroxy-ethyl)-p-phenyldiamin, 2-(2,5-Diaminophenoxy)ethanol, 1-Phenyl-3-carboxy-amido-4-amino-pyrazolon-5 und 4-Amino-3-methyl-phenol, 2-(2-Hydroxyethyl)-1,4-aminobenzol und 2,4,5,6-Tetraaminopyrimidin. Als Kupplerkomponenten werden in der Regel m-Phenyldiaminderivate, Naphthole, Resorcin und Resorcinderivate, Pyrazolone, m-Aminophenole sowie Pyridin-Derivate verwendet. Als Kupplersubstanzen eignen sich insbesondere 1-Naphthol, Pyrogallol, 1,5-, 2,7- und 1,7-Dihydroxynaphthalin, 5-Amino-2-methylphenol, m-Aminophenol, Resorcin, Resorcinmonomethylether, m-Phenyldiamin, 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5, 2,4-Dichlor-3-aminophenol, 1,3-Bis-(2,4-diaminophenoxy)-propan, 2-Chlorresorcin, 2-Chlor-6-methyl-3-aminophenol, 2-Methylresorcin, 2,5-Dimethylresorcin, 2,6-Dihydroxypyridin und 2,6-Diaminopyridin. Des Weiteren können auch natürliche Farbpigmente aus Pflanzen, wie z.B. Chlorophylle, Carotine und Anthocyane eingesetzt werden.

Für die Herstellung von Nanopigmenten geeignete **UV-Lichtschutzfaktoren** sind z.B.:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher wie in der **EP-B1 0693471** beschrieben;
- 4-Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäure-propylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäure-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triamino-1-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, wie in der **EP-A1 0818450** beschrieben;
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate, wie in der **EP-B1 0694521** beschrieben.
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.
- Benzoylmethanderivate, wie beispielsweise 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol 1789), oder 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion.

Weitere geeignete UV-Lichtschutzfilter sind der Übersicht von P.Finkel in **SÖFW-Journal 122, 543 (1996)** zu entnehmen.

Des weiteren geeignete Einsatzstoffe sind **Riechstoffe**. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengein und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamon, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedern-, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische

synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutyrat, p-tert-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbonylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethylphenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaaldehyd, Hydroxycitronellal, Linalal und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Ionone, α -iso-methyloxonon und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Weiterhin geeignet sind Ambroxan, Heliotropin, Vanillin, Ethylvanillin, Cumarin, Campher, Menthol, Indol und Maltol sowie die Extrakte von Reis, Reisschalen, Myrrhe, Olibanum, Mistel und Salvia Sclarea.

In das Verfahren können auch **Enzyme** eingesetzt werden wie z.B. Cholin-Oxidase (aus Bakterien), Peroxidase (aus Sojabohnen), Laccasen und Tyrosinasen (aus Pilzen). Geeignete **Enzyminhibitoren** sind z.B. Phenylboronsäure und deren Derivate, Pentapeptide vom Typ Gly-Pro-Phe-Pro-Leu und Peptide, die diese Sequenz enthalten, Bacitracin, Aminoethylbenzolsulfonylfluorid, die alle als Serin-Protease-Inhibitoren zur Regelung der Hautschuppung wirksam sind. Als Tyrosinase-Inhibitoren (Skin-Whitener) können Koji-Säure, Arbutin, Epicatechingalat, Bacein, Dihydromyrecitin, Ascorbinsäure sowie 1000-1500 D-Proteine aus Seidenproteinhydrolysaten eingesetzt werden. Als Elastase-Inhibitoren zur Hautverjüngung können beispielsweise Cholesterol- und Phytosterolsulfat eingesetzt werden.

Des Weiteren können alle weiteren bei Raumtemperatur festen **kosmetischen Inhaltsstoffe**, wie z.B.

- Chitin- und Chitin-Derivate, wie z.B. Chitosan,
- Phospholipide (Lecithine)
- Salicylsäureamid
- Coffein
- Allantoin
- Boswelliasäure,
- Ferulasäure,
- Glycyrrhizin,
- Oryzanol
- Inulin

nach dem erfindungsgemäßen verfahren in Nanopartikel überführt werden.

Lösen unter überkritischen bzw. nahekritischen Bedingungen

Werden Flüssigkeiten oder Gase unter Druck erhitzt, geraten sie schließlich oberhalb ihrer jeweiligen kritischen Bedingungen in den überkritischen oder fluiden Zustand, in dem sie als Flüssigkeiten vorliegen, welche sich durch eine besonders geringere Dichte, niedrige Viskosität und einen sehr hohen Diffusionskoeffizienten auszeichnen. Typische Beispiele für Flüssigkeiten oder Gase, die im Sinne der Erfindung als überkritische Lösungsmittel in Betracht kommen, sind Kohlendioxid, Ethylen, Propan, Ammoniak, Methanol, Distickstoffoxid, Distickstoffdioxid, Schwefelhexafluorid, Difluormethan, Trifluormethan, Wasser, Toluol sowie eine Reihe von Stickstoffheterozyklen; auch Gemische der genannten Gase können eingesetzt werden. Hinweise zum Verhalten überkritischer Flüssigkeiten und Gase finden sich beispielsweise in **Angew.Chem. 92, 585-598 (1980)** und **ibid. 93, 907-911 (1981)**. Die Bedingungen, unter denen ein Stoff in den überkritischen Zustand übergeht, sind natürlich stoffspezifisch. Für das bevorzugte Lösungsmittel Kohlendioxid empfiehlt sich jedoch ein Temperaturbereich 0 bis 200 und vorzugsweise 40 bis 100°C und ein Druckbereich von 10 bis 300, vorzugsweise 20 bis 200 bar; diese Bereiche sind grundsätzlich auch auf andere Stoffe übertragbar. Üblicherweise wird man die Sterole und Sterolester in einem geeigneten Druckgefäß vorlegen, den Reaktor verschließen und das Lösungsmittel, vorzugsweise Kohlendioxid, solange aufpressen, bis der gewünschte Druck erreicht ist. Anschließend wird die Temperatur erhöht, bis die Mischung in den überkritischen Zustand übergeht. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die organischen Wirkstoffe zusammen mit Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden, die in Substanz als wäßrige oder alkoholische Lösungen oder in Mischungen mit kosmetischen Ölen vorliegen können, gelöst.

Versprühen

Nachdem die organischen Wirkstoffe, gegebenenfalls in Gegenwart der Emulgatoren und/oder Schutzkolloide, unter überkritischen bzw. nahekritischen Bedingungen gelöst wurden, erfolgt das Versprühen der Lösungen durch eine Düse, wodurch es zur Herstellung von Teilchen mit besonders feiner Korngröße, eben zu sogenannten Nanopartikeln, kommt. Der Vorgang, der auch als „Jetspraying“ oder „rapid expansion of supercritical solutions (RESS)“ bezeichnet wird, kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. der Austritt des Reaktors wird mit einer geeigneten feinen Düse versehen und die Versprühung erfolgt kontinuierlich, indem man den Austritt öffnet und den

Reaktor dabei vorsichtig entspannt. Für die Sprühtemperatur gelten grundsätzlich die gleichen Bedingungen wie für den Lösungsvorgang. Wenn die Wirkstoffe nicht in Gegenwart geeigneter Schutzkolloide oder Emulgatoren gelöst wurden, besteht die Lehre der Erfindung darin, die Stoffe nicht in Luft oder Wasser, sondern in wäßrige und/oder alkoholische Lösungen von Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden zu entspannen, um ein unerwünschtes Zusammenbacken der Partikel zu verhindern. Es ist darüber hinaus auch möglich, die fluiden Mischungen direkt in das Schutzkolloid, beispielsweise in Polyethylenglycol zu entspannen, so daß eine Mitverwendung von Wasser oder Alkohol überflüssig ist. Schließlich ist es auch möglich, die Emulgatoren und/oder Schutzkolloide in kosmetischen Ölen zu lösen und die Wirkstoffe in diese Mischungen zu entspannen.

Emulgatoren

Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage.

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettaalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C₁₂₋₁₈-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerinndimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C₈₋₂₂-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeraalkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);

- (9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- (10) Wollwachsalkohole;
- (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE-PS 1165574** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie
- (13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus **DE-PS 2024051** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

C_{8/18}-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethyl-ammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acyl-aminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacyl-aminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxylmethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethyl-hydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C_{8/18}-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens

eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO₃H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkylaminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosaalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C₁₂₋₁₈-Acyisarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Schutzkolloide

In vielen Fällen können die Begriffe Schutzkolloid und Emulgator synonym verwendet werden. Im streng wissenschaftlichen Sinn versteht man unter Schutzkolloiden jedoch lyophile Kolloide wie beispielsweise Gelatine, Casein, Gummi arabicum, Lysinbinsäure, Stärke sowie Polymere, wie etwa Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Polyalkylenglycole und Polyacrylate. Üblicherweise werden sowohl die Emulgatoren als auch die „echten“ Schutzkolloide entweder in Substanz oder in Form wäßriger, gelegentlich auch wäßrig-alkoholischer Lösungen in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.-% - bezogen auf die organischen Wirkstoffe - eingesetzt.

Kosmetische Öle

Als kosmetische Öle kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C₆-C₂₂-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C₆-C₁₈-Fettsäuren, Ester von C₆-C₂₂-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C₂-C₁₂-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C₆-C₂₂-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C₆-C₂₂-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht.

Beispiele

Beispiele 1 bis 14. Das gasförmige Lösungsmittel wurde einem Reservoir mit einem konstanten Druck von 60 bar entnommen und über eine Kolonne mit einer Aktivkohle- und einer Molekularsieb-Packung gereinigt. Nach der Verflüssigung wurde das Lösungsmittel mit Hilfe einer Diaphragma-Pumpe bei einer konstanten Fördermenge von 3,5 l/h auf den gewünschten überkritischen Druck p verdichtet. Anschließend wurde das Lösungsmittel in einem Vorheizer auf die erforderliche Temperatur T_1 gebracht und in eine Extraktionskolonne (Stahl, 400 ml) geleitet, welche mit dem organischen Wirkstoff beladen war. Die resultierende überkritische, d.h. fluide Mischung wurde über eine lasergezogene Düse (Länge 830 μm , Durchmesser 45 μm) bei einer Temperatur T_2 in eine Plexiglas-Expansionskammer versprüht, die eine 4 Gew.-%ige wäßrige Lösung des Emulgators bzw. Schutzkolloids enthielt. Das fluide Medium verdampfte und zurück blieben die im Schutzkolloid eingeschlossenen dispergierten Nanopartikel. Die Verfahrensbedingungen und der mittlere Partikelgrößenbereich (photometrisch nach der 3-WEM-Methode bestimmt) sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1
Nanopartikel

| Bsp. | Sterol/Sterolester | Lsgm. | p bar | T1 °C | T2 °C | Emulgator/Schutzkolloid | PGB nm |
|------|-------------------------|--------------------|----------|----------|----------|---------------------------|-----------|
| 1 | Phytosterol* | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-125 |
| 2 | Phytosterol | Propan | 150 | 70 | 150 | Polyethylenglycol (M4000) | 50-200 |
| 3 | Phytosterol | NH ₃ | 190 | 80 | 150 | Polyvinylpyrrolidon | 50-180 |
| 4 | Phytosterol | CH ₃ OH | 180 | 80 | 150 | Coco Glucosides | 50-180 |
| 5 | Phytosterol | Toluol | 180 | 80 | 150 | Cetareth-10 | 50-180 |
| 6 | α -Tocopherol | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 60-170 |
| 7 | β -Carotin | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-150 |
| 8 | Rosmarinsäure | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-150 |
| 9 | Ascorbinsäure | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-150 |
| 10 | Citronensäure | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-150 |
| 11 | Sonnenblumenwachs | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-150 |
| 12 | Hydrogenated Castor Oil | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-150 |
| 13 | Chitosan | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-150 |
| 14 | Calciumstearat | CO ₂ | 200 | 80 | 175 | Polyvinylalkohol | 20-150 |

*1 58,1 Gew.-% β -Sitosterol, 29,8 Gew.-% Campesterol, 4,5 Gew.-% Stigmasterol, 3,8 Gew.-% Tocopherol, 0,4 Gew.-% Cholesterol, 0,3 Gew.-% Squalan; ad 100 Unverseifbares

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeln mit Durchmessern im Bereich von 10 bis 300 nm, bei dem man
 - (a) organische Wirkstoffe unter überkritischen oder nahekritischen Bedingungen in einem Lösungsmittel löst,
 - (b) die fluide Mischung über eine Düse in ein Gas oder eine Flüssigkeit entspannt, und
 - (c) das Lösemittel dabei gleichzeitig verdampft,

dadurch gekennzeichnet, daß man Emulgatoren und/oder Schutzkolloide mitverwendet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Wirkstoffe einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Sterolen, Antioxidantien, Flavonen, Wachsen, Fettsäuren, Fettalkoholen, Metalseifen, Farbstoffen, UV-Lichtschutzfaktoren, Riechstoffen, Enzymen und Enzyminhibitoren sowie bei Raumtemperatur festen kosmetischen Inhaltsstoffen und deren Gemischen gebildet wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösungsmittel überkritisches Kohlendioxid einsetzt.
4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Wirkstoffe bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 100°C und Drücken im Bereich von 20 bis 200 bar löst.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Wirkstoffe in Gegenwart von Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden sowie deren Lösungen in Wasser, Alkoholen oder kosmetischen Ölen löst.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die fluiden Mischungen in wäßrige und/oder alkoholische Lösungen von Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden bzw. deren Mischungen mit kosmetischen Ölen entspannt.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Emulgatoren einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Anlagerungsprodukten von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8

bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe C₈₋₁₅-Fettsäuremono- und -diestern von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin, Glycerinmono- und -diestern und Sorbitanmono- und -diestern von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukten; Alkylmono- und -oligoglycosiden mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga; Anlagerungsprodukten von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl; Polyolestern; Anlagerungsprodukten von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl; Partialestern auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C₆₋₂₂-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearin-säure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkoholen, Alkylglucosiden sowie Polyglucosiden; Mono-, Di- und Trialkylphosphaten sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphaten und deren Salzen; Wollwachsalkoholen; Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copoly-meren; Mischestern aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol und/oder Mischestern von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen; sowie Polyalkylenglycolen.

8. Verfahren nach den Ansprüchen 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Schutzkolloide einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Gelatine, Casein, Gummi arabicum, Lysalbinsäure, Stärke Polyvinylalkoholen, Polyvinylpyrrolidonen, Polyethylenglycolen und Polyacrylaten.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Emulgatoren und/oder Schutzkolloide in Mengen von jeweils 0,1 bis 20 Gew.-% - bezogen auf die Wirkstoffe - einsetzt.

PCT/EP 99/06527

IPC 7 B01J2/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | WO 98 16204 A (HOFFMANN LA ROCHE) 23 April 1998 (1998-04-23) claims | 1-9 |
| X | EP 0 322 687 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH) 5 July 1989 (1989-07-05) claims; figure | 1-5 |
| Y | | 1-9 |
| Y | WO 97 14407 A (RES TRIANGLE PHARMACEUTICALS ; UNIV TEXAS (US); HENRIKSEN INGE B (U) 24 April 1997 (1997-04-24) claims | 1-9 |
| E | WO 99 52504 A (HOFFMANN LA ROCHE) 21 October 1999 (1999-10-21) claims | 1-9 |

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 December 1999

Date of mailing of the international search report

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Meertens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/06527

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A, P | US 5 874 029 A (SAIM SAID ET AL) 23 February 1999 (1999-02-23) claim 14 | |
| A | SUN Y -P ET AL: "PREPARATIONS OF NICKEL, COBALT, AND IRON NANOPARTICLES THROUGH THE RAPID EXPANSION OF SUPERCRITICAL FLUID SOLUTIONS (RESS) AND CHEMICAL REDUCTION" CHEMISTRY OF MATERIALS, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 11, no. 1, page 7-9 XP000792066 ISSN: 0897-4756 | |
| A | HIRAI H ET AL: "Characterization of palladium nanoparticles protected with polymer as hydrogenation catalyst" REACTIVE & FUNCTIONAL POLYMERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, vol. 37, no. 1-3, page 121-131 XP004127874 ISSN: 1381-5148 | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06527

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9816204 A | 23-04-1998 | EP 0952820 A | 03-11-1999 |
| EP 0322687 A | 05-07-1989 | DE 3744329 A | 06-07-1989 |
| | | AT 88887 T | 15-05-1993 |
| | | DE 3880808 A | 09-06-1993 |
| | | ES 2056890 T | 16-10-1994 |
| | | JP 2004439 A | 09-01-1990 |
| | | JP 2818174 B | 30-10-1998 |
| | | US 5043280 A | 27-08-1991 |
| WO 9714407 A | 24-04-1997 | AU 709262 B | 26-08-1999 |
| | | AU 7461796 A | 07-05-1997 |
| | | EP 0855906 A | 05-08-1998 |
| WO 9952504 A | 21-10-1999 | NONE | |
| US 5874029 A | 23-02-1999 | AU 709384 B | 26-08-1999 |
| | | AU 2193697 A | 16-09-1997 |
| | | CA 2247900 A | 04-09-1997 |
| | | EP 0885038 A | 23-12-1998 |
| | | WO 9731691 A | 04-09-1997 |
| | | US 5833891 A | 10-11-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06527

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01J2/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | WO 98 16204 A (HOFFMANN LA ROCHE) 23. April 1998 (1998-04-23) Ansprüche | 1-9 |
| X | EP 0 322 687 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH) 5. Juli 1989 (1989-07-05) | 1-5 |
| Y | Ansprüche; Abbildung | 1-9 |
| Y | WO 97 14407 A (RES TRIANGLE PHARMACEUTICALS ; UNIV TEXAS (US); HENRIKSEN INGE B (U) 24. April 1997 (1997-04-24) Ansprüche | 1-9 |
| E | WO 99 52504 A (HOFFMANN LA ROCHE) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) Ansprüche | 1-9 |
| -/- | | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

28. Dezember 1999

Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts

11/01/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Meertens, J

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A,P | US 5 874 029 A (SAIM SAID ET AL) 23. Februar 1999 (1999-02-23) Anspruch 14 | |
| A | SUN Y -P ET AL: "PREPARATIONS OF NICKEL, COBALT, AND IRON NANOPARTICLES THROUGH THE RAPID EXPANSION OF SUPERCRITICAL FLUID SOLUTIONS (RESS) AND CHEMICAL REDUCTION" CHEMISTRY OF MATERIALS, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, Bd. 11, Nr. 1, Seite 7-9 XP000792066 ISSN: 0897-4756 | |
| A | HIRAI H ET AL: "Characterization of palladium nanoparticles protected with polymer as hydrogenation catalyst" REACTIVE & FUNCTIONAL POLYMERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, Bd. 37, Nr. 1-3, Seite 121-131 XP004127874 ISSN: 1381-5148 | |

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungsdaten zur selben Patentfamilie gehören

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06527

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|-------------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------------------|
| WO 9816204 | A | 23-04-1998 | EP | 0952820 A | 03-11-1999 |
| EP 0322687 | A | 05-07-1989 | DE | 3744329 A | 06-07-1989 |
| | | | AT | 88887 T | 15-05-1993 |
| | | | DE | 3880808 A | 09-06-1993 |
| | | | ES | 2056890 T | 16-10-1994 |
| | | | JP | 2004439 A | 09-01-1990 |
| | | | JP | 2818174 B | 30-10-1998 |
| | | | US | 5043280 A | 27-08-1991 |
| WO 9714407 | A | 24-04-1997 | AU | 709262 B | 26-08-1999 |
| | | | AU | 7461796 A | 07-05-1997 |
| | | | EP | 0855906 A | 05-08-1998 |
| WO 9952504 | A | 21-10-1999 | KEINE | | |
| US 5874029 | A | 23-02-1999 | AU | 709384 B | 26-08-1999 |
| | | | AU | 2193697 A | 16-09-1997 |
| | | | CA | 2247900 A | 04-09-1997 |
| | | | EP | 0885038 A | 23-12-1998 |
| | | | WO | 9731691 A | 04-09-1997 |
| | | | US | 5833891 A | 10-11-1998 |

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)